

# Wpływ leków hipotensyjnych na gęstość mineralną układu kostnego i ryzyko złamań u chorych z nadciśnieniem tętniczym

## Influence of hypotensive drugs on bone mineral density and fracture risk in patients with arterial hypertension

### Summary

Hypertension is connected with calcium metabolism disorders. The most frequent abnormality is increased renal calcium loss. Hypercalciuria may lead to decreased mineral bone density and its consequence — increased fracture risk. Hypotensive treatment can protect from this occurrences. It is not clear which group of hypotensive drugs demonstrates the best protection. The interaction with calcium channel blockers may be expected. Positive effects of thiazide diuretics are known. Calcium metabolism is also dependent on sympathetic nervous system and renin–angiotensin–aldosterone system. So potentially every group of drugs used for hypertension treatment can play a role in calcium metabolism. This paper presents the results of previous and current studies concerning an influence of hypotensive drugs on bone mineral density and fracture risk.

**key words:** hypertension, mineral bone density, fractures, hypotensive drugs

*Arterial Hypertension 2007, vol. 11, no 3, pages 248–253.*

W minionym roku ukazała się praca Afghani i wsp. wykazująca zmniejszoną gęstość mineralną kości u chorych z nadciśnieniem tętniczym, a rok wcześniej — praca Perez-Castrillon i wsp. opisująca

zwiększone ryzyko złamań kości u osób z tym schorzeniem [1, 2]. Wyniki tych prac po raz kolejny zwróciły uwagę na związki nadciśnienia tętniczego z gospodarką wapniową ustroju, a w szczególności na ewentualny wpływ leków hipotensyjnych na stopień mineralizacji układu kostnego.

Do znanych powikłań nadciśnienia tętniczego obok przerostu i niedokrwienia serca, udaru mózgu, uszkodzenia nerek, należy dodać zmiany w układzie kostnym. Już w 1980 roku McCarron i wsp. wykazali zwiększone wydalanie wapnia z moczem u chorych z nadciśnieniem [3]. Nie jest to jednak jedyna zmiana w metabolizmie tego pierwiastka w przebiegu nadciśnienia. Opisywane są też: zwiększone stężenie wapnia wewnątrzkomórkowego, jego zmniejszone wiązanie z błonami komórkowymi, zwiększone wchłanianie jelitowe czy podwyższone stężenie witaminy D [4, 5]. Niektóre z tych zmian kojarzone są z podwyższonym stężeniem parathormonu (PTH) czy kalcytriolu [6]. Za komórkowe zaburzenia metabolizmu wapnia mogą być odpowiedzialne także: zmniejszona aktywność  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-azy, związanej z wychwytem wapnia do retikulum endoplazmatycznego, czy zmiany w aktywności pompy  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , prowadzące do wzrostu stężenia wapnia w cytozolu, obserwowane u chorych z nadciśnieniem tętniczym [7, 8]. Nieprawidłowości te mogą dotyczyć różnych komórek; od kardiomiocytów poprzez komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych i płytki krwi, po komórki endokrynne. Mogą także wpływać na wzrost aktywności układu współczulnego, który jest charakterystyczny dla nadciśnienia tętniczego, przez zwiększanie uwalniania neurotransmitera [9]. Niektórzy badacze sugerują także sytuację odwrotną,

Adres do korespondencji: dr med. Karolina Jankowska  
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych UM  
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań  
tel.: (061) 854 90 90 faks: (061) 854 90 86



Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1428–5851

w której układ współczulny może ingerować w gospodarkę wapniową, wpływając na metabolizm kości, jako że receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne można znaleźć na osteoblastach i osteoklastach [10].

### **Związek gospodarki wapniowej z aktywnością reninową osocza**

Zainteresowanie wzbudza również związek gospodarki wapniowej z aktywnością reninową osocza (ARO), zwłaszcza że stwierdzono pewne odmienności tej gospodarki u chorych z nadciśnieniem tętniczym nisko- i wysokoreninowym [11]. W pierwszym przypadku obserwowano niskie stężenie wapnia i kalcytoniny w surowicy, zaś wyższe stężenia PTH i  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , natomiast u chorych z wysoką ARO stężenie wapnia oraz kalcytoniny było podwyższone przy niskich stężeniach PTH i  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Może to świadczyć o różnych mechanizmach zaburzeń wapniowych w tych postaciach nadciśnienia. W nadciśnieniu niskoreninowym mamy do czynienia z defektem przemieszczania wapnia z przestrzeni zewnątrzkomórkowej do komórki, powodującym podwyższenie stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego. Są to zmiany zależne od hormonów regulujących gospodarkę wapniową. Z kolei nadciśnienie wysokoreninowe charakteryzuje się defektem uwalniania wapnia z magazynów wewnątrzkomórkowych do cytozolu. Jest ono zależne od angiotensyny II [12]. Różnice te z pewnością mają wpływ na odmienną odpowiedź na leczenie antagonistami wapnia u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Pewne doniesienia sugerują, że niska podaż wapnia w diecie może wpływać na wystąpienie podwyższonego ciśnienia krwi [13]. Z kolei suplementacja wapnia może powodować obniżenie ciśnienia skurczowego [14]. Możliwe, że jest to spowodowane tym, iż zniesiony zostaje negatywny efekt zwiększonego wydalania wapnia z moczem.

### **Hiperkalciuria**

Hiperkalciuria jest najczęściej opisywanym zjawiskiem towarzyszącym nadciśnieniu tętniczemu. Jej przyczyna w zasadzie pozostaje nieznana, choć pojawiły się sugestie, że może ona być wywołana uszkodzeniem kanalików nerkowych [15, 16]. Niektórzy autorzy opisują wpływ insuliny na dystalne kanalik nerkowe prowadzący do zwiększonej utraty wapnia z moczem [17]. Hiperinsulinemia miałaby zaś odpowiadać za wzrost poziomu wapnia w surowicy krwi, obniżenie stężenia PTH i wywoływanie

hiperkalciurii [18]. Ponadto wydalanie wapnia z moczem jest zależne, oprócz podaży samego wapnia w diecie, również od ilości spożywanego sodu [16–20]. Wykazano, że wzrost podaży sodu o 100 mmol powoduje wzrost wydalania wapnia z moczem o 1 mmol [21]. Z kolei ograniczenie sodu w diecie z 200 do 50 mmol dziennie obniżało nerkową utratę wapnia o około 45% [22]. Ponadto stwierdzono, że wysokie spożycie sodu powoduje zwiększenie aktywności markerów resorpcji kości [23]. Zaobserwowano także, że chorzy z nadciśnieniem tętniczym reagują większym wydalaniem wapnia z moczem na zwiększoną podaż sodu niż osoby zdrowe [16]. Większą kalciurię stwierdzano także u zdrowych dzieci rodziców z nadciśnieniem tętniczym po włączeniu diety wysokosodowej niż u dzieci rodziców zdrowych [24].

Utrzymująca się utrata wapnia z moczem u osób z podwyższonymi wartościami ciśnienia prowadzi do zmniejszonej gęstości mineralnej kości. Co więcej, wykazano statystycznie istotną ujemną korelację między dwoma ostatnimi parametrami [1, 25–27]. Podobną ujemną korelację zaobserwowano pomiędzy częstością udaru mózgu a gęstością kości czy śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych a masą kostną [28, 29].

Obniżona gęstość mineralna kości predysponuje do złamań [2, 30]. Czy zatem leczenie hipotensyjne może działać protekcyjnie na układ kostny? Na to pytanie próbują odpowiedzieć autorzy licznych prac oceniających wpływ poszczególnych grup leków hipotensyjnych na gospodarkę wapniową.

### **Leki hipotensyjne a gospodarka wapniowa**

#### **Antagoniści wapnia**

W pierwszej kolejności można by się spodziewać interakcji między metabolizmem wapnia a antagonistami wapnia. W dotychczas przeprowadzonych badaniach uzyskano jednak sprzeczne wyniki. Podczas dwumiesięcznego leczenia werapamilom w dawce dobowej 80–120 mg nie odnotowano jego wpływu na wchłanianie jelitowe wapnia, jego stężenie w surowicy krwi czy wydalanie z moczem [31]. Także półroczna terapia tym lekiem nie wiązała się ze zmianami w metabolizmie wapnia czy mineralizacji układu kostnego [32]. Również w pracy przedstawionej przez Perez-Castrillon i wsp. przyjmowanie antagonistów wapnia nie zmniejszało ryzyka wystąpienia złamań [2]. Nieco inne wyniki uzyskali Nishiya i wsp. [33] w badaniu, w którym sprawdzano wpływ różnych leków hipotensyjnych na funkcje osteobla-

stów. Z antagonistów wapnia do badania wybrano benidypinę, amlodypinę i nifedypinę. Wszystkie te leki powodowały wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej. Benidypina najsilniej blokowała napływ wapnia do komórki. Żaden z wybranych leków nie miał wpływu na odkładanie się kolagenu. I co najważniejsze — tylko benidypina znacząco zwiększała mineralizację. Z kolei w badaniu Rejnmarka i wsp. stwierdzono zmniejszenie ryzyka złamań kości po leczeniu antagonistami wapnia i to zarówno niedihydropirydynowymi, jak i dihydropirydynowymi, chociaż w przypadku tych pierwszych ryzyko to było mniejsze [34].

### Leki moczopędne

Zdecydowanie bardziej zgodni są autorzy w odniesieniu do leków moczopędnych. Wiadomo, że diuretyki tiazydowe obniżają, zaś diuretyki pętłowe powodują wzrost wydalania wapnia z moczem [35]. Tiazydy były jedynymi lekami, które w badaniu Perez-Castrillon i wsp. działały protekcyjnie w stosunku do kości i obniżały ryzyko złamań [2]. Podobnie w pracy Rejnmarka i wsp. zaobserwowano korzystny wpływ diuretyków tiazydowych na redukcję złamań kości [36]. Ci sami autorzy próbowali również określić, jaka jest najbardziej optymalna dawka leku moczopędnego, zapewniająca działanie protekcyjne w odniesieniu do układu kostnego. W badaniu stosowano bendroflumetiazyd w dawce od 2,5 do 10 mg. Największy wpływ na obniżenie wydalania wapnia z moczem uzyskano przy dawce 5 mg [37]. Inne badanie, oprócz korzystnego działania tiazydów, określiło, że efekt protekcyjny utrzymuje się do 4 miesięcy po ich odstawieniu [38]. Autorzy tej pracy wśród mechanizmów, dzięki którym diuretyki tiazydowe działają protekcyjnie na układ kostny, wymieniają oprócz zmniejszania wydalania wapnia z moczem także indukowanie zasadowicy metabolicznej, dzięki której leki te mogą hamować resorpcję kości. Stosowanie tiazydów u chorych z nadciśnieniem tętniczym i osteoporozą znalazło się w rekomendacjach Towarzystw Nadciśnienia Tętniczego. Do nielicznych prac nieopisujących redukcji złamań kości po leczeniu diuretykami tiazydowymi należy badanie Heinricha i wsp. [39]. Autorzy tej pracy przedstawiają też niekorzystne działanie furosemidu na układ kostny, co pozostaje w zgodzie z większością piśmiennictwa [37, 40, 41]. Diuretyki pętłowe są wręcz postrzegane jako mogące zwiększać ryzyko złamań kości [40]. Choć ci sami autorzy w innej pracy opisują kompensowanie nerkowej utraty wapnia powodowanej przez diuretyki pętłowe wzrostem stężenia  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , zależnym od PTH, co sprawia, że zostaje zachowana równowaga w metabolizmie wapnia [41].

### Beta-adrenolityki

Wyniki stosowania leków blokujących receptory  $\beta$  i ich wpływu na układ kostny są sprzeczne. W badaniach na zwierzętach stwierdzono obecność receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych na osteoblastach i osteoklastach. Podobne rezultaty uzyskano w odniesieniu do ludzi [10]. To sprawiło, że podjęte zostały poszukiwania wpływu układu współczulnego na metabolizm kości [42, 43]. Togari w swych pracach sugeruje, że wzrost aktywności układu sympatycznego powoduje wzrost resorpcji kości, co prowadzi do utraty ich gęstości. Czy zatem leki blokujące receptory  $\beta$  mogą zatrzymać ten proces? Odpowiedź na to pytanie nie jest jednoznaczna. W badaniu Rejnmarka i wsp. przyjmowanie  $\beta$ -adrenolityków wiązało się z obniżeniem ryzyka złamań kości [34]. Podobnie Schlienger i wsp. zaobserwowali, że ich stosowanie, czy to w monoterapii, czy w połączeniu z tiazydami, powoduje zmniejszenie ilości złamań [44]. Autorzy sugerują nawet, że osobom w podeszłym wieku, zagrożonym osteoporozą terapia skojarzona  $\beta$ -adrenolitykiem i diuretykiem tiazydowym może przynieść określone korzyści wynikające z redukcji ryzyka złamań. Także Pasco i wsp., opierając się na wcześniejszych badaniach wykazujących związek stosowania  $\beta$ -adrenolityków ze stymulacją tworzenia kości i hamowaniem ich resorpcji, stwierdzili, że leczenie nimi prowadzi do zwiększonej gęstości mineralnej kości, a tym samym do redukcji złamań [45]. Badania Reida i wsp. nie są już tak optymistyczne [46]. Po przeanalizowaniu danych dotyczących ponad 8 tysięcy kobiet, z których ponad tysiąc zażywało leki blokujące receptory  $\beta$ , okazało się, że nie ma różnic w gęstości kostnej między pacjentkami leczonymi i nieleczonymi  $\beta$ -adrenolitykami. Stosowanie ich nie miało też wpływu na utratę gęstości kostnej w ciągu 4-letniego okresu obserwacji. Podobnie częstość złamań kości była zbliżona u osób stosujących i niestosujących  $\beta$ -adrenolityk. Inna praca jeszcze mniej korzystnie ocenia tę grupę leków — według jej autorów wieloletnie przyjmowanie  $\beta$ -adrenolityków wiąże się z podwyższonym ryzykiem złamań kości. Choć nie wykazano różnic w gęstości kostnej między osobami stosującymi i niestosującymi  $\beta$ -adrenolityk, u tych pierwszych stwierdzono obniżone stężenie w surowicy krwi osteokalcyny — markera tworzenia kości uwalnianego przez osteoblasty [47].

### Inhibitory enzymu konwertującego

Prowadzono także badania dotyczące stosowania inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę I do angiotensyny II (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitor*) i ich wpływu na gospodarkę wapniową, gęstość mineralną kości oraz częstość złamań.

Ma to swoje uzasadnienie w fakcie, że układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) może odgrywać pewną rolę w metabolizmie wapnia. Angiotensyna ma wpływ na komórki kostne poprzez regulację przepływu krwi przez kapilary szpiku kostnego, a także bezpośrednio za pośrednictwem receptorów dla angiotensyny II typu 1 ( $AT_1$ ), zlokalizowanych na osteoblastach [48, 49]. Stwierdzono, że zarówno angiotensyna I, jak i angiotensyna II powodują wzrost resorpcji kości. Działanie to można ograniczyć przez zastosowanie ACEI [48]. Grant i wsp. w swej pracy oceniali zmiany w gospodarce wapniowej po dożylnym podaniu, w ciągu trzech dni, kolejno angiotensyny II, syntetycznego fragmentu ludzkiego PTH (hPTH) oraz jednocześnie obu tych substancji u zdrowych ochotników [50]. Podanie angiotensyny II powodowało wzrost stężenia PTH, prawdopodobnie jako reakcję na obniżenie stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy krwi. Wydalanie wapnia z moczem pozostało niezmienione. Podanie hPTH wywoływało zmniejszenie cewkowej reabsorpcji fosforanów. Ponadto hamowało wydzielanie endogennego PTH i zwiększało aktywność reninową osocza. Ponieważ nie obserwowano zmian w stężeniu wapnia zjonizowanego w surowicy krwi, wyciągnięto wniosek o bezpośrednim działaniu hPTH na przytarczycę i aparat przykłębkowy w nerkach. Podczas jednoczesnego podania obu substancji doszło do niewielkich zmian w stężeniu wapnia zjonizowanego, PTH i ARO. Praca ta ukazuje wzajemne, do końca jeszcze niepoznane powiązania układu RAA i homeostazy wapniowej. Uzasadnionym stało się więc poszukiwanie wpływu, jaki na te wzajemne relacje mogą wywierać ACEI. W badaniu Nishiya i wsp. żaden z zastosowanych leków (kaptopryl, lisinopryl, enalapryl) nie oddziałował na funkcje osteoblastów [33]. Autorzy ci przebadali również leki blokujące receptor  $AT_1$  z podobnym rezultatem jak dla ACEI [33]. Rejnmark i wsp. w swej pracy opisali korzystny wpływ ACEI na zmniejszenie ryzyka złamań kości [34]. Z kolei Perez-Castrillon i wsp. w jednej ze swych prac nie znaleźli związku między leczeniem ACEI a liczbą złamań [2], pomimo że w innej przedstawili korzystny wpływ tych leków na gęstość mineralną kości [51]. W przypadku tej drugiej pracy autorzy za pozytywny wpływ ACEI uznali fakt, że w ciągu roku leczenia gęstość kostna pozostaje bez zmian, choć z wiekiem obserwuje się jej stopniowe zmniejszenie.

Dyskusyjny jest również wpływ polimorfizmu insercyjno/delecyjnego (I/D) genu ACE na różnice w gospodarce wapniowej i jej odpowiedzi na leczenie ACEI. Według wymienianych wcześniej autorów istnieją pewne odmienności między poszczególnymi genotypami. Rejnmark i wsp. zauważają, że

większą gęstość mineralną kości można zaobserwować u kobiet z genotypem II [34]. Podobnie Perez-Castrillon i wsp. stwierdzają większą gęstość kości u pacjentek określanych jako II i I/D w porównaniu z homozygotami DD. Natomiast po leczeniu ACEI sytuacja całkowicie zmienia się na korzyść chorych z genotypem DD [51]. W innym badaniu ci sami autorzy opisują także najwyższą gęstość mineralną kości u homozygot II w porównaniu z pozostałymi genotypami [52]. Wydaje się więc, że genotyp II działa protekcyjnie w stosunku do układu kostnego, być może dzięki stwierdzonej mniejszej aktywności ACE u tych osób [53, 54].

## Podsumowanie

Przedstawione wyniki prac dotyczących wpływu poszczególnych grup leków hipotensyjnych na gospodarkę wapniową, a tym samym masę kostną i ryzyko złamań, u chorych z nadciśnieniem tętniczym często bywają rozbieżne. Wymagają one dalszych badań, a poszukiwania te są tym bardziej uzasadnione, że wraz z wiekiem przybywa w populacji osób zarówno z nadciśnieniem, jak i osteoporozą.

Okazuje się, że zwiększone wydalanie wapnia z moczem u chorych z nadciśnieniem tętniczym ma jeszcze kolejne konsekwencje, poza zmianami w gospodarce kostnej. Hiperkalciuria jest najpowszechniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia kamicy nerkowej [55, 56]. Czy zatem można wyciągnąć wniosek, że nadciśnienie tętnicze wiąże się z częstszym występowaniem kamicy nerkowej? Okazuje się, że badania rzeczywiście potwierdzają tę zależność [57–60]. Niestety niejasnym do końca pozostaje, co pojawia się najpierw: nadciśnienie tętnicze czy kamica. Możliwe, że hiperkalciuria w młodym wieku skojarzona z tendencją do wysokiego ciśnienia tętniczego wyprzedza wystąpienie kamicy nerkowej u dorosłych z rozwiniętym nadciśnieniem, a jednocześnie wiadomo też, iż obecność kamieni nerkowych, mogących uszkadzać nerki, może prowadzić do wystąpienia nadciśnienia tętniczego. Cappuccino i wsp. analizując ryzyko wystąpienia kamicy nerkowej stwierdzili, że jest ono prawie 2-krotnie wyższe u mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu ze zdrowymi osobami [61]. Jednocześnie obecność kamicy nerkowej w wywiadzie jest czynnikiem ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego [62]. Wydaje się więc, że obie te jednostki chorobowe przenikają się wzajemnie, a ogniwem łączącym są zaburzenia gospodarki wapniowej. Tiazydy jako leki zmniejszające wydalanie wapnia z moczem były przez wielu autorów wykorzystywane do zapobiegania nawrotom kamicy moczowej u chorych z hiperkalciurią [63–66].

W metabolicznie czynnej kamicy moczowej stosowano duże dawki tiazydów (3 razy dziennie 25 mg) i obserwowano istotne zmniejszenie powstawania nowych złogów moczowych. Obecnie z uwagi na działania niepożądane diuretyków w tej dawce nie stosuje się już tej metody leczenia kamicy.

## Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze wiąże się z zaburzeniami gospodarki wapniowej. Najczęściej opisywaną nieprawidłowością jest wzmożone wydalenie wapnia z moczem. Hiperkalciuria z kolei może być przyczyną zmniejszenia gęstości mineralnej kości, a co za tym idzie również wzrostu ryzyka złamań. Leczenie hipotensyjne może zapobiegać tym niekorzystnym zjawiskom. Nie jest do końca jasne, które grupy leków hipotensyjnych wykazują najlepszą ochronę. Spodziewać się można interakcji z antagonistami wapnia. Znane są korzystne efekty działania diuretyków tiazydowych.

Na gospodarkę wapniem wpływają także układ współczulny i układ renina–angiotensyna–aldosteron. Potencjalnie więc każda z grup leków stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego może odgrywać rolę w gospodarce wapniowej. Niniejsza praca przedstawia dotychczasowe wyniki badań wpływu leków hipotensyjnych na gęstość mineralną kości i ryzyko złamań.

**słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, gęstość mineralna kości, złamania, leki hipotensyjne

*Nadciśnienie Tętnicze 2007, tom 11, nr 3, strony 248–253.*

## Piśmiennictwo

1. Afghani A., Johnson C.A. Resting blood pressure and bone mineral content are inversely related in overweight and obese Hispanic women. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 286–292.
2. Perez-Castrillon J.L., Martin-Escudero J.C., Alvarez-Manzanera P., Cortes Sancho R., Iglesias Zamora S., Garcia Alonso M. Hypertension as a risk factor for hip fracture. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 146–147.
3. McCarron D.A., Pingree P.A., Rubin R.J., Gauchem S.M., Molitch M., Krutzik S. Enhanced parathyroid function in essential hypertension: a homeostatic response to an urinary calcium leak. *Hypertension* 1980; 2: 162–168.
4. Young E.W., Morris C.D., McCarron D.A. Urinary calcium excretion in essential hypertension. *J. Lab. Clin. Med.* 1992; 120: 624–632.
5. Brickman A.S., Nyby M.D., von Hunger K., Eggena P., Tuck M.L. Calcitropic hormones, platelet calcium, and blood pressure in essential hypertension. *Hypertension* 1990; 16: 515–522.
6. Oshima T., Young E.W. Systemic and cellular calcium metabolism and hypertension. *Semin. Nephrol.* 1995; 15: 496–503.
7. Takaya Y., Laser N., Bamforth D.F., Gutkin M., Byrd L.H., Aviv A. Kinetics of  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-ase activation in platelet membranes of essential hypertensives and normotensives. *Am. J. Physiol.* 1990; 258: C988–C994.
8. Rimbold C.M., Richard H., Chen X.L.  $\text{Na}^{+}\text{Ca}^{2+}$  exchange, myoplasmic  $\text{Ca}^{2+}$  concentration of arterial smooth muscle. *Hypertension* 1992; 19: 308–313.
9. Rubin R.P. The role of calcium in the release of neurotransmitter substances and hormones. *Pharmacol. Rev.* 1970; 22: 389–428.
10. Moore R.E., Smith C.K. 2<sup>nd</sup>, Bailey C.S., Voelkel E.F., Tashjian A.H. Jr. Characterisation of beta-adrenergic receptors on rat and human osteoblast-like cells and demonstration that beta-receptor agonists can stimulate bone resorption in organ culture. *Bone Miner* 1993; 23: 301–315.
11. Resnick L.M. Uniformity and diversity of calcium metabolism in hypertension. A conceptual framework. *Am. J. Med.* 1987; 82 (1B): 16–26.
12. Brzezinska U., Kosicka T., Tykarski A. Wapń a nadciśnienie tętnicze. *Nadciśnienie Tętnicze* 2004; 8: 109–118.
13. Grobbee D.E., van Hooft I.M., Hofman A. Calcium metabolism and familial risk of hypertension. *Semin. Nephrol.* 1995; 15: 512–518.
14. Allender P.S., Cutler J.A., Follmann D., Cappuccio F.P., Pryer J., Elliott P. Dietary calcium and blood pressure: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Ann. Intern. Med.* 1996; 124: 825–831.
15. Strazzullo P. The renal calcium leak in primary hypertension: pathophysiological aspects and clinical implications. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 1991; 1: 98–103.
16. Cappuccio F.P., Kalaitzidis R., Dunelclift S., Eastwood J.B. Unraveling the links between calcium excretion, salt intake, hypertension, kidney stones and bone metabolism. *J. Nephrol.* 2000; 13: 169–177.
17. DeFronzo R.A., Cooke C.R., Andres R., Faloona G.R., Davis P.J. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J. Clin. Invest.* 1975; 55: 845–855.
18. Shimamoto K., Higashiura K., Nakagawa M. Effects of hyperinsulinemia under the euglycemic condition on calcium and phosphate metabolism in non-obese normotensive subjects. *Tohoku J. Exp. Med.* 1995; 177: 271–278.
19. Shortt C., Flynn A. Sodium–calcium inter-relationships with specific reference to osteoporosis. *Nutr Res Rev* 1990; 3: 101–115.
20. Tasic N., Nesovic M., Djuric D., Kanjuh V. Changes in calcium levels in blood and urine during various regimens of table salt intake in patients with essential arterial hypertension. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2002; 130: 7–12.
21. Nordin B.E.C., Need A.G., Steurer T., Morris H.A., Chatterton B.E., Horowitz M. Nutrition, osteoporosis and aging. *Ann. NY. Acad. Sci.* 1998; 854: 336–351.
22. MacGregor G.A., Marcandu N.D., Sagnella G.A., Singer D.R.J., Cappuccio F.P. Double-blind study of three sodium intakes and long-term effects of sodium restriction in essential hypertension. *Lancet* 1989; 2: 1244–1247.
23. McParland B.E., Goulding A., Campbell A.J. Dietary salt affects biochemical markers of resorption and formation of bone in elderly women. *Br. Med. J.* 1989; 299: 834–835.
24. Yamakawa H., Suzuki H., Nakamura M., Ohno Y., Saruta T. Disturbed calcium metabolism in offspring of hypertensive Barents. *Hypertension* 1992; 19: 528–534.
25. Grobbee D.E., Burger H., Hofman A., Pols H.A.P. Blood pressure and bone density are inversely related in the elderly. *J. Hypertens.* 1996; 14: (abst) 35.
26. Tsuda K., Nishio I., Masuyama Y. Bone mineral density in women with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14 (7 Pt 1): 704–707.

27. Gotoh M., Mizuno K., Ono Y., Takahashi M. High blood pressure, bone-mineral loss and insulin resistance in women. *Hypertens. Res.* 2005; 28: 565–570.
28. Browner W.S., Pressman A.R., Nevitt M.C., Cauley J.A., Cummings S.R. Association between low bone density and stroke in elderly women. The study of osteoporotic fractures. *Stroke* 1993; 24: 940–946.
29. von der Recke P., Hansen M.A., Hassager C. The association between low bone mass at menopause and cardiovascular mortality. *Am. J. Med.* 1999; 106: 273–278.
30. Cappuccio F.P., Meilahn E., Zmuda J.M., Cauley J.A. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. *Lancet* 1999; 354: 971–975.
31. Sjoden G., Rosenqvist M., Kriegholm E., Haglund K. Calcium absorption and excretion in patients treated with verapamil. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1987; 24: 367–371.
32. Boesgaard S., Hyldstrup L., Feldstedt M. Changes in calcium homeostasis and formation in patients recovering from acute myocardial infarction: effect of verapamil treatment. Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1991; 41: 521–523.
33. Nishiya Y., Sugimoto S. Effects of various antihypertensive drugs on the function of osteoblast. *Biol. Pharm. Bull.* 2001; 24: 628–633.
34. Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors, and calcium-channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. *J. Hypertens.* 2006; 24: 581–589.
35. Rejnmark L., Mosekilde L., Andreasen F. Diuretics and osteoporosis. *Nord. Med.* 1998; 113: 53–59.
36. Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Reduced fracture risk in users of thiazide diuretics. *Calcif. Tissue. Int.* 2005; 76: 167–175.
37. Rejnmark L., Vestergaard P., Pedersen A.R., Heickendorff L., Andreasen F., Mosekilde L. Dose-effect relations of loop- and thiazide-diuretics on calcium homeostasis: a randomized, double-blinded Latin-square multiple cross-over study in postmenopausal osteopenic women. *Eur. J. Clin. Invest.* 2003; 33: 41–50.
38. Schoofs M.W.C., van der Klift M., Hofman A. i wsp. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 476–482.
39. Heidrich F.E., Stergachis A., Gross K.M. Diuretic drug use and the risk for hip fracture. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 1–6.
40. Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Fracture risk in patients treated with loop diuretics. *J. Intern. Med.* 2006; 259: 117–124.
41. Rejnmark L., Vestergaard P., Heickendorff L., Andreasen F., Mosekilde L. Effects of long-term treatment with loop diuretics on bone mineral density, calcitropic hormones and bone turnover. *J. Intern. Med.* 2005; 257: 176–184.
42. Togari A. Adrenergic regulation of bone metabolism: possible involvement of sympathetic innervation of osteoblastic and osteoclastic cells. *Microsc. Res. Tech.* 2002; 58: 77–84.
43. Togari A. Increased bone resorption by sympathetic nervous activity. *Clin. Calcium* 2006; 16: 74–79.
44. Schlienger R.G., Kraenzlin M.E., Jick S.S., Meier C.R. Use of beta-blockers and risk of fractures. *JAMA* 2004; 292: 1326–1332.
45. Pasco J.A., Henry M.J., Sanders K.M., Kotowicz M.A., Seeman E., Nicholson G.C. Geelong Osteoporosis Study: Beta-adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong Osteoporosis Study. *J. Bone. Miner. Res.* 2004; 19: 19–24.
46. Reid I.R., Gamble G.D., Grey A.B., Black D.M., Ensrud K.E., Browner W.S., Bauer D.C. Beta-blocker use, BMD, and fractures in the study of osteoporotic fractures. *J. Bone. Miner. Res.* 2005; 20: 613–618.
47. Rejnmark L., Vestergaard P., Kassem M., Christoffersen B.R., Kolthoff N., Brixen K., Mosekilde L. Fracture risk in perimenopausal women treated with beta-blockers. *Calcif. Tissue. Int.* 2004; 75: 365–372.
48. Hatton R., Stimpel M., Chambers T.J. Angiotensin II is generated from angiotensin I by bone cells and stimulates osteoclastic bone resorption in vitro. *J. Endocrinol.* 1997; 152: 5–10.
49. Lamparter S., Kling L., Schrader M., Ziegler R., Pfeilschifter J. Effects of angiotensin II on bone cells *in vitro*. *J. Cell. Physiol.* 1998; 175: 89–98.
50. Grant F.D., Mandel S.J., Brown E.M., Williams G.H., Seely E.W. Interrelationships between the renin-angiotensin-aldosterone and calcium homeostatic systems. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75: 988–992.
51. Perez-Castrillon J.L., Silva J., Justo I. i wsp. Effect of quinapril, quinapril-hydrochlorothiazide, and enalapril on bone mass of hypertensive subjects: relationship with angiotensin converting enzyme polymorphisms. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 453–459.
52. Perez-Castrillon J.L., Justo I., Silva J. i wsp. Relationship between bone mineral density and angiotensin converting enzyme polymorphism in hypertensive postmenopausal women. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 233–235.
53. Malik F.S., Lavie C.J., Mehra M.R., Milani R.V., Re R.N. Renin-angiotensin system: Genes to bedside. *Am. Heart. J.* 1997; 134: 514–526.
54. Navis G., van der Kleij F.G.H., de Zeeuw D., de Jong P.E. Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism and renal disease. *J. Mol. Med.* 1999; 77: 781–791.
55. Coe F.L., Parks J.H., Asplin J.R. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1141–1152.
56. Pak C.Y.C. Kidney stones. *Lancet* 1998; 351: 1797–1801.
57. Cirillo M., Laurenzi M. Elevated blood pressure and positive history of kidney stones: results from a population-based study. *J. Hypertens.* 1988; 6 (sup. 4): S485–486.
58. Cappuccio F.P., Strazzullo P., Mancini M. Kidney stones and hypertension: population based study of an independent clinical association. *Br. Med. J.* 1990; 300: 1234–1236.
59. Madore F., Stampfer M.J., Rimm E.B., Curhan G.C. Nephrolithiasis and risk of hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 46–53.
60. Timio F., Kerry S.M., Anson K.M., Eastwood J.B., Cappuccio F.P. Calcium urolithiasis, blood pressure and salt intake. *Blood. Press.* 2003; 12: 122–127.
61. Cappuccio F.P., Siani A., Barba G. i wsp. A prospective study of hypertension and the incidence of kidney stones in men. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1017–1022.
62. Strazzullo P., Barba G., Vuotto P. i wsp. Past history of nephrolithiasis and incidence of hypertension in men: a reappraisal based on the results of the Olivetti Prospective Heart Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 2232–2235.
63. Scholz D., Schwille P.O., Sigel A. Double-blind study with thiazide in recurrent calcium lithiasis. *J. Urol.* 1982; 128: 903–907.
64. Mortensen J.T., Schultz A., Ostergaard A.H. Thiazides in the prophylactic treatment of recurrent idiopathic kidney stones. *Int. Urol. Nephrol.* 1986; 18: 265–269.
65. Urivetzky M., Braverman S., Motola J.A., Smith A.D. Urinary excretion of oxalate by patients with renal hypercalciuric stone disease. Effect of chronic treatment with hydrochlorothiazide. *Urology* 1991; 37: 327–330.
66. Fernandez Rodriguez A., Arrabal Martin M., Garcia Ruiz M.J., De Haro Munoz T., Zuluaga Gomez A. Effect of thiazide therapy in the prophylaxis of calcium lithiasis. *Arch. Esp. Urol.* 2001; 54: 1047–1054.